

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25.10.02.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.04.04 Bulletin 04/18.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : BAYER CROPS SCIENCE S.A Société
anonyme — FR.

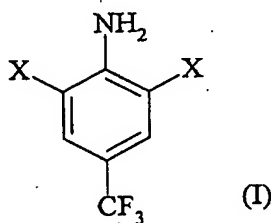
⑦2 Inventeur(s) : BUATHIER BERNARD et LE ROY
PIERRE.

⑦3 Titulaire(s) :

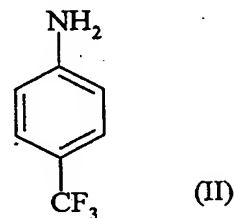
⑦4 Mandataire(s) : BAYER CROPS SCIENCE S.A..

⑤4 NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION D'UN INTERMEDIAIRE DE SYNTHESE DE PESTICIDE.

⑤7 Procédé de préparation de composé de formule générale (I):



dans laquelle X représente un atome d'halogène;
par réaction de la para-trifluoromethylaniline de formule
(II):



avec un dihalogène X₂;
les deux composés étant introduits simultanément dans
le solvant, dans un ratio molaire dihalogène / composé (II)
allant de 1,9 à 2,5 et à une température allant de 100 à
300°C.



Nouveau procédé de préparation d'un intermédiaire de synthèse de pesticide

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation d'une 2,6-
5 dihalogeno-para-trifluoromethylaniline à partir de la para-trifluoromethylaniline.

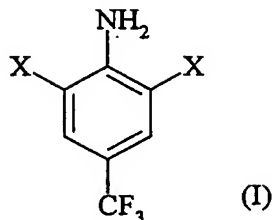
De nombreuses études ont déjà été menées dans le but de mettre au point des
procédés de préparation de 2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylanilines. La demande
de brevet WO 00/35851 décrit un procédé de préparation d'une 2,6-dihalogeno-para-
trifluoromethylaniline à partir d'un trihalogeno-para-trifluoromethylbenzène, à une
10 température comprise entre 130 et 350°C dans un solvant de préférence polaire.
L'utilisation de la para-trifluoromethylaniline pour la préparation de la 2,6-
dihalogeno-para-trifluoromethylaniline n'apparaît pas dans cette demande de brevet.

Les demandes de brevet FR2810665 et WO 01/64623 décrivent un procédé
de préparation de la 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline par chloration d'anilines
15 précurseurs en milieu fluorhydrique. Le composé précurseur est le fluorure de
trifluoromethylphenylcarbamoyl. L'utilisation de la para-trifluoromethylaniline pour
préparer la 2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylaniline n'est pas mentionnée.

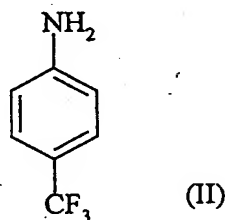
Néanmoins, ces procédés conduisent à la formation d'impuretés, tels que des
composés lourds polychlorés ou des polycondensats, qui rendent impossible
20 l'utilisation de la 2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylaniline dans la suite de la
préparation de composés pesticides de type phénylpyrazole, sans qu'elle n'ait subi
une étape de purification préalable. Cette étape de purification constitue un
inconvenient majeur lorsqu'il s'agit de préparer de la 2,6-dichloro-para-
trifluoromethylaniline à l'échelle industrielle, notamment pour la production de
25 pesticides de type phénylpyrazole.

Il a maintenant été découvert de manière toute à fait surprenante que le
procédé de préparation de la 2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylaniline selon la
présente invention conduisait à un composé suffisamment pur pour être directement
utilisé dans la suite du procédé de production de composés pesticides de type
30 phénylpyrazole.

La présente invention a donc pour objet un procédé de préparation de composé de formule générale (I) :



10 dans laquelle X représente un atome d'halogène;
par réaction de la para-trifluoromethylaniline de formule (II) :



avec un dihalogène X_2 ;

- 15 les deux composés étant introduits simultanément dans le solvant, à une température allant de 100 à 300°C et dans un ratio molaire dihalogène / composé (II) allant de 1,9 à 2,5.

20 Dans le cadre de la présente invention, X représente un atome d'halogène. X peut être un atome de chlore, un atome de brome, un atome d'iode ou un atome de fluor.

25 Le composé de formule générale (I) préférentiellement préparé grâce au procédé selon la présente invention est la 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline, particulièrement utile dans la synthèse du fipronil, composé insecticide de type phénylpyrazole.

Le solvant utilisé lors de la préparation du composé de formule générale (I) selon la présente invention sera préférentiellement un solvant polaire aprotique. Un solvant polaire aprotique préféré pourra être un solvant chloré aromatique tel que le

monochlorobenzène ou un solvant chloré aliphatique tel que le dichloroéthane. De manière toute à fait préférée, on choisira comme solvant le monochlorobenzène.

Le ratio molaire dihalogène / composé (II) est choisi comme allant de 1,9 à 2,5 lors de la préparation de la 2,6-dihalogéno-para-trifluoromethylaniline selon la présente invention. De manière préférée, le ratio molaire dihalogène / composé (II) est choisi comme allant de 2 à 2,05.

La température du milieu réactionnel selon la présente invention est choisie comme allant de 100 à 300°C. De manière préférée, la température du milieu réactionnel est choisie comme allant de 100 à 130°C. De manière toute à fait préférée, la température du milieu réactionnel est choisie comme allant de 105°C à 115°C.

De manière toute à fait préférée, le procédé selon la présente invention consiste à préparer la 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline en introduisant simultanément la para-trifluoromethylaniline et le Cl₂ dans le monochlorobenzène, dans un ratio molaire Cl₂ / para-trifluoromethylaniline compris entre 1,85 et 2,05 à une température allant de 105 à 115°C.

Le procédé selon la présente invention pourra être réalisé suivant des techniques générales connues de l'homme du métier. Ainsi, le procédé selon la présente invention pourra être réalisé dans un réacteur double enveloppe muni d'un dispositif d'agitation et surmonté d'un réfrigérant à reflux maintenu à une température inférieure ou égale à -10°C. L'halogène nécessaire à la réaction sera introduit par plongeur arrivant sous l'agitation. L'agitateur préférentiellement utilisé permettra d'assurer un micromélange optimum des réactifs. Ceci pourra être réalisé par un agitateur de type Impeller ou par tout autre agitateur bien connu de l'homme du métier.

Lors de la réaction selon la présente invention, de l'acide chlorhydrique sous forme gazeuse est produit. Celui-ci est ensuite généralement absorbé par un piège à soude. La para-trifluoromethylaniline réagissant instantanément au contact de l'acide chlorhydrique pour former le chlorhydrate de para-trifluoromethylaniline, l'alimentation du réacteur en para-trifluoromethylaniline sera préférentiellement effectuée par plongeur afin d'éviter les bouchages.

Lors de l'introduction des réactifs, une tendance marquée au moussage est parfois observée. Cela peut généralement être évité par la diminution du débit d'introduction des réactifs. Néanmoins, afin d'éviter l'accumulation de mousses,

celles-ci doivent être reprises par le liquide. Une parade est donc généralement d'augmenter la vitesse d'agitation.

5 Le produit obtenu grâce au procédé selon la présente invention (2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylaniline) possède un degré de pureté suffisant pour être réutilisé directement dans la synthèse des composés pesticides de type phénylpyrazole. Il est généralement considéré que le degré de pureté doit être au minimum de 96% pour que le produit puisse être utilisé dans la suite d'un procédé de préparation.

10 La 2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylaniline obtenue peut également être isolée, notamment afin d'être stockée, par distillation du solvant selon des techniques connues de l'homme du métier.

15 L'exemple de préparation de composés qui suit est mentionné dans le but d'illustrer l'invention mais ne doit en aucun cas être considéré comme limitatif de celle-ci.

Préparation de 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline à 98%

20 Dans un réacteur à double-enveloppe de 20m³ inerté à l'azote, on charge 12140kg de monochlorobenzène pur. Le pied de solvant est ensuite porté à 110°C par chauffage de la double enveloppe.

25 On alimente ensuite le réacteur en une solution de para-trifluoromethylaniline à 70% dans le monochlorobenzène au débit de 792kg/h pendant 6h30, ainsi qu'en Cl₂ au débit de 488kg/h. La température est maintenue à 110°C par refroidissement de la double enveloppe.

Une fois l'alimentation terminée, on contrôle la teneur résiduelle en para-trifluoromethylaniline ou en dérivé monochloré. S'il reste de l'un de ces composés, il convient alors d'ajuster la quantité de chlore pour consommer le produit résiduel.

30 En fin de réaction, le monochlorobenzène est distillé par mise sous vide progressive du réacteur à travers une colonne de distillation. Après désolvatation, la 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline est refroidie à 60°C avant vidange du réacteur vers le bac de stockage.

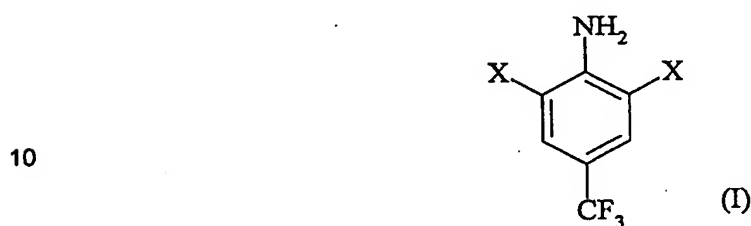
35 Le produit obtenu suivant le procédé décrit précédemment a été analysé. Les résultats fournis dans le tableau ci-dessous correspondent à la moyenne des résultats d'analyse du produit obtenus sur une période de un an :

Titre en DCpTFMA (hors solvant)	Titre en p-TFMA (hors solvant)	Titre en monochloro-para-trifluoromethylaniline
98,1%	0,05%	0,09%

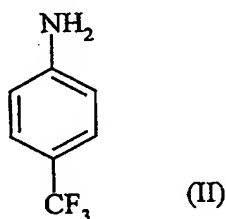
Ces résultats montrent donc que la 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline obtenue par le procédé selon la présente invention est pure à plus de 98%, que le rendement de la réaction est très bon puisqu'il ne reste que 0,05% de réactif (p-TFMA) et que seul 0,09% de la monochloro-para-trifluoromethylaniline n'a pas été transformée en 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline.

REVENDICATIONS

- 5 1. Procédé de préparation de composé de formule générale (I) :



- 15 dans laquelle X représente un atome d'halogène;
par réaction de la para-trifluoromethylaniline de formule (II) :



- avec un dihalogène X_2 ;
les deux composés étant introduits simultanément dans le solvant, dans un ratio
molaire dihalogène / composé (II) allant de 1,9 à 2,5 et à une température allant de
20 100 à 300°C.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé 1 est la
dichloro-para-trifluoromethylaniline.
- 25 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le solvant utilisé
est un solvant polaire aprotique.
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant utilisé est un
solvant chloré aliphatique.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le solvant utilisé est le dichloroéthane.
6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant utilisé est un solvant chloré aromatique.
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le solvant utilisé est le monochlorobenzène.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les réactifs sont introduits dans un ratio molaire dihalogène / composé (II) allant de 2 à 2,05.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la température du milieu réactionnel est choisie comme allant de 100 à 130°C.
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que la température du milieu réactionnel est choisie comme allant de 105 à 115°C.
11. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les réactifs sont introduits dans le monochlorobenzène, dans un ratio molaire dichloro / composé (II) allant de 1,85 à 2,05, à une température allant de 105 à 115°C.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 625694
FR 0213392

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,X	WO 01 64623 A (GUIDOT GILBERT ; KEMPF HUBERT (FR); RHONE POULENC CHIMIE (FR); SAIN) 7 septembre 2001 (2001-09-07) page 3, lignes 25-30; page 4, lignes 16-18 et lignes 26-31; page 7, lignes 14-16; pages 7-9: exemples 1 et 2	1,2,8-11	C07C211/46 C07C209/00
A	TOBE, YOSHITO ET AL: "Novel Self-Assembly of m-Xylylene Type Dithioureas by Head-to-Tail Hydrogen Bonding" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1998), 63(21), 7481-7489 , XP002243988 page 7488, colonne 2: composé (18)	1	
D,A	FR 2 810 665 A (RHONE POULENC CHIMIE) 28 décembre 2001 (2001-12-28) le document en entier	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
11 juin 2003		Fitz, W	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0213392 FA 625694**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 1-06-2003
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0164623 A	07-09-2001	FR 2805809 A1	07-09-2001
		AU 3751001 A	12-09-2001
		CN 1406222 T	26-03-2003
		EP 1259476 A1	27-11-2002
		WO 0164623 A1	07-09-2001
FR 2810665 A	28-12-2001	FR 2810665 A1	28-12-2001

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82